

氏 名	今 西 幸 広		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4667 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Herb Medicine Inchin-ko-to (TJ-135) Regulates PDGF-BB-dependent Signaling Pathways of Hepatic Stellate Cells in Primary Culture and Attenuates Development of Liver Fibrosis Induced by Thioacetamide Administration in Rats (TJ-135 は星細胞における PDGF-BB 依存性シグナル経路を制御し、ラットの肝線維化を抑制する)		
論文審査委員	主 査 教 授 荒 川 哲 男	副主査 教授 中 島 裕 司	
	副主査 教 授 広 橋 一 裕		

### 論 文 内 容 の 要 旨

[目的] TJ-135 は、茵陳蒿、山梔子、大黃の 3 種類の生薬から構成される漢方薬であり、主に黄疸や腹水を伴う肝硬変に対して用いられている。Fas 誘導性急性肝障害に対する TJ-135 の効果は報告されているが、肝線維化への作用に関する検討は十分になされていない。今回、肝線維化に重要な役割を果たす星細胞の各種機能に対する TJ-135 及びその構成成分の影響を初代培養細胞を用いて検討した。また、実験的肝線維化モデルにおよぼす TJ-135 及びその構成成分の効果についても検討した。

[方法] 肝線維化ラットをチオアセトアミド 40 mg/body、週 2 回、6 週間腹腔内投与により作製し、TJ-135 は 1 mg/g body weight、毎日経口投与した。初代培養星細胞の DNA 合成能は BrdU 取り込みで評価し、各種タンパク発現はウェスタンブロットにより、コラーゲン、ファイブロネクチン、TGF- $\beta$ 1 mRNA の発現は RT-PCR で解析した。

[結果] TJ-135 は、線維化肝組織におけるコラーゲンの沈着、SM  $\alpha$ -actin、PDGFR のタンパク発現及び TGF- $\beta$ 1 mRNA の発現を抑制し、血清ヒアルロン酸値を低下させた。初代培養星細胞において、TJ-135 は、濃度依存的に DNA 合成及びコラーゲン 1(I)、コラーゲン III、ファイブロネクチン mRNA の発現を抑制した。TJ-135 は、PDGF-BB 刺激下における PDGFR、Raf、MEK、ERK、Akt のリン酸化を阻害し、星細胞の DNA 合成と遊走能を抑制した。TJ-135 の構成成分を解析した結果、大黃に含まれる 3-メチル-1,6,8-トリヒドロキシアントラキノン (エモジン) が最も有効な成分であることが判明した。

[結論] TJ-135、特にエモジンが PDGF シグナル経路を介した星細胞活性化を制御し、肝線維化を抑制することが明らかとなった。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

TJ-135 は、茵陳蒿、山梔子、大黃の 3 種類の生薬から構成される漢方薬であり、主に黄疸や腹水を伴う肝硬変に対して用いられている。Fas 誘導性急性肝障害に対する TJ-135 の効果は報告されているが、肝線維化への影響に関する検討は十分になされていない。本研究は、肝線維化に重要な役割を果たす星細胞の各種機能に対する TJ-135 及びその構成成分の影響を初代培養細胞を用いて検討したものである。また、実験的肝線維化モデルにおよぼす TJ-135 及びその構成成分の効果についても検討している。

肝線維化ラットをチオアセトアミド 40 mg/body、週 2 回、6 週間腹腔内投与により作製し、TJ-135 は 1 mg/g

body weight、毎日経口投与した。初代培養星細胞の DNA 合成能は BrdU 取り込みで評価し、各種タンパク発現はウェスタンブロットにより、コラーゲン、ファイブロネクチン、TGF- $\beta$ 1 mRNA の発現は RT-PCR で解析した。

その結果、TJ-135 は、線維化肝組織におけるコラーゲンの沈着、SM  $\alpha$ -actin、PDGFR のタンパク発現及び TGF- $\beta$ 1 mRNA の発現を抑制し、血清ヒアルロン酸値を低下させた。初代培養星細胞において、TJ-135 は、濃度依存性に DNA 合成及びコラーゲン  $\alpha$ 1(I)、コラーゲン III、ファイブロネクチン mRNA の発現を抑制した。TJ-135 は、PDGF-BB 刺激下における PDGFR、Raf、MEK、ERK、Akt のリン酸化を阻害し、星細胞の DNA 合成と遊走能を抑制した。TJ-135 の構成成分を解析した結果、大黄に含まれる 3-メチル-1,6,8-トリヒドロキシアントラキノン (エモジン) が最も有効な成分であることが判明した。

以上より、TJ-135、特にエモジンが PDGF シグナル経路を介した星細胞活性化を制御し、肝線維化を抑制することが明らかとなった。

この成績は、肝線維化予防を目的とした臨床応用への可能性を示す重要な成績であることから、著者は博士(医学)の称号を授与されるに値するものと判定した。